Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Lane Medical Library

Über die Wirkung von Strontiumionen auf das Kalt- und Warmblüterherz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

vorgelegt von

Albert Oppenheimer
aus Würzburg

Mit 10 Kurven

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1925

Aus dem
Pharmakologischen Institut der Universität Frankfurt a. M.

Über die Wirkung von Strontiumionen auf das Kalt- und Warmblüterherz

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

vorgelegt von

Albert Oppenheimer
aus Würzburg

Mit 10 Kurven

Leipzig
Verlag von F. C. W. Vogel
1925

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät

Referent: Professor Dr. Lipschitz

Es ist seit längerer Zeit bekannt, daß Calciumwirkung unter gewissen Bedingungen sowohl in physiologischer wie in therapeutischer Hinsicht durch Strontiumwirkung ersetzt werden kann. Während im Ausland, besonders in Frankreich und Amerika, Strontium zu therapeutischen Zwecken seit langem verwandt wird, hat man sich in Deutschland erst seit wenigen Jahren — nach den experimentellen pathologisch-anatomischen Arbeiten von Stöltzner[1]) und Lehnert[2]), vor allem aber im Anschluß an die Empfehlung von Alwens[3]) und seinen Mitarbeitern S. Hirsch[4]) und Graßheim[5, 6]) — mit der Strontiumtherapie befaßt. Die bisherigen klinischen Erfahrungen, bei denen vor allem eine Wirkung auf das Knochengewebe und bei Schmerzzuständen beobachtet wurde, lassen über den Mechanismus der Strontiumwirkung selbst nichts Sicheres erkennen.

Vor kurzem hat S. Hirsch beobachtet, daß Strontium in relativ kleinen Mengen imstande ist, Calcium bei der parathyreopriven Tetanie nicht nur zu vertreten, sondern an therapeutischer Wirksamkeit

1) Stöltzner, Biochem. Zeitschr. 1908, Nr. 12, S. 119.

2) Lehnert, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1914, Bd. 1. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910, Bd. 6. Jahrb. f. Kinderheilk. 1910. Ziegler's Beitr. 1909, Bd. 46; 1910, Bd. 47.

3) Alwens, Münch. med Wochenschr. 1918, Nr. 38. Therap. Halbmonatsh. 1921, Bd. 1. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17.

4) Hirsch, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 38.

5) Alwens u. Graßheim, Ebenda 1921, Nr. 42.

6) Boruttau u. Graßheim, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Nr. 27, S. 3/4.

anscheinend zu übertreffen[1, 2]). Diese Beobachtung bietet ein um so größeres Interesse, als über die Rolle des Calciums in der Pathogenese der Tetanie bekanntlich die verschiedensten Ansichten vertreten werden. Die Tatsache der Wirksamkeit des Sr bei dieser Tetanieform und der Umstand, daß es sich bei Sr um ein Element handelt, das physiologischerweise im Organismus nicht vorkommt, gibt vielleicht die Möglichkeit, Verschiebungen im Ionenmilieu, die durch Anwendung von Sr bedingt sind, in exakterer Weise als bei Ca-Zuführung zu studieren.

So lag der Gedanke nahe, den Ersatz des Ca durch Sr an dem für Ionenwirkungen besonders empfindlichen Organ, dem Froschherzen, nachzuprüfen, zumal auch Trendelenburg und Göbel[3]) zur Untersuchung der Rolle des Calciums bei der experimentellen Tetanie von Katzen dieselbe Methode anwandten.

Die Unschädlichkeit der früher für giftig gehaltenen Strontiumverbindungen geht aus einer großen Reihe von Arbeiten an Tieren und Menschen hervor (Gmelin[4]), Laborde[5]), Paul[6]), Vulpian[7]), Egasse[8]), Rabuteau[9])).

Umgekehrt wurden in mancher Hinsicht günstige therapeutische Wirkungen beobachtet[10–14]).

Aus letzter Zeit sind die Versuche von Alwens über Behandlung der Osteoporose durch Strontiumsalze zu erwähnen und seine Beobachtungen (Alwens und Graßheim a. a. O.), daß Strontium stark analgetische Wirkungen ausüben kann.

---

1) Hirsch, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 50.

2) Derselbe, Zur Pathogen. u. Ther. der parathyreopr. Tetanie. Versamml. südwestdtsch. Psychiater, Oktober 1924. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1925, Bd. 52, S. 49.

3) Trendelenburg und Göbel, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 89, S. 171.

4) Gmelin, Untersuch. über die Wirkung d. Baryts, Strontians usw., Tübingen 1824.

5) Laborde, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 42, S. 453. Semaine med. 1891, S. 279. Bulletin de l'acad. de méd. Bd. 28, S. 102.

6) Paul, Ebenda Bd. 28, S. 135.

7) Vulpian, Général de thér. Bd. 121, S. 454.

8) Egasse, Ebenda Bd. 121, S. 459.

9) Rabuteau, Gazette méd. de Paris 1869.

10) Téré, Nouveaux remèdes 1891, S. 500. — Consonedi, Practitioner 1892, S. 24.

11) Robinson, Nouveaux remèdes 1908, S. 514. — Conti, Terapia clinica Bd. 243, S. 22.

12) Malbec, Nouveaux remèdes 1892, S. 424. — Wood, Brit. med. journ. 1895.

13) Laborde, Répert. de pharmacie 1892, S. 85.

14) Paul, Nouveaux remèdes 1891 S. 500.

Im einzelnen wurde über Sr-Wirkungen bekannt, daß es in den Knochen übergehe (König[1]), Öhme[2])), daß es ferner bei intravenöser Injektion (Blake[3])) in kleinen Dosen Blutdruckerhöhung, in großen Blutdrucksenkung bewirkt, Veränderungen, die regelmäßig mit Pulsverlangsamung einhergehen (Mickwitz[4])). Auch haben Bull, Clerc, Pezzi[5]) bei intravenöser Injektion größerer Sr-Mengen am Hund Rhythmusstörungen beobachtet.

Die Ersetzbarkeit des Ca durch Sr bildet das Thema einer großen Reihe von Arbeiten. Nach ihren Resultaten kann man sie in drei Gruppen teilen. Die erste umfaßt jene biologischen Mechanismen, bei denen Ca völlig unersetzlich ist. In die zweite Gruppe fallen diejenigen Vorgänge, bei denen Ca außer durch Sr noch durch eine große Reihe anderer zweiwertiger Kationen vertreten werden kann. In der Mitte zwischen diesen steht eine dritte Gruppe von Prozessen, bei denen Calciumwirkung nur durch die der Erdalkalien, und zwar besonders durch Strontium, zu ersetzen ist.

In die erste Gruppe gehören vor allem gewisse Fermentwirkungen. So fand Arthus-Pagès[6]) (bestritten von Horne[7])), daß die Rolle des Ca bei der Blutgerinnung eine spezifische ist, und daß sie durch kein anderes Element, auch nicht das nächststehende Strontium, ausgeübt werden kann. Bei der Aktivierung von Verdauungsfermenten ist Ca gleichfalls unentbehrlich, wie dies für die Pankreassekrete von Delezenne[8]) nachgewiesen wurde. Hamburger und de Haan[9]) fanden, daß die phagozytäre Wirkung der Leukozyten durch Ca, nicht durch Sr gesteigert werden kann. In den Versuchen von Herbst[10]) zeigte sich, daß die Entwicklung junger Aale vom Ca-Gehalt der Nährflüssigkeit abhängig ist, und daß auch hier Ca durch Sr nicht zu ersetzen ist. Ctenophoren können in ihrer rhythmischen Kontraktion durch mechanische Reize gehemmt werden; diese Hemmung ist ausschließlich vom Calciumgehalt des Nährmediums abhängig (Lillie[11])). Ebenso ist die Reflexerregbarkeit des Froschrückenmarks spezifisch an Ca gebunden (Gerlach[12])). Die Ersetzbarkeit des Ca als Weckmittel bei der von Auer und Meltzer beschriebenen Magnesium»narkose« ist strittig (Joseph und Meltzer[13])), dagegen Wiechmann[14]).

---

1) König, Zeitschr. f. Biol. Nr. 10, S. 69.

2) Öhme, Ziegler's Beitr. Nr. 49, S. 248.

3) Blake, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 3, S. 218.

4) Mickwitz, Diss., Dorpat 1874.

5) Bull, Clerc, Pezzi, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences, zit. n Mercks wissensch. Berichten (Strontium).

6) Arthus-Pagès, Arch. de physiol. 1890, S. 739.

7) Horne, Journ. of physiol. Nr. 19, S. 356.

8) Delezenne, Cpt. rend hebdom. des séances de l'acad. des sciences Bd. 141, S. 914.

9) Hamburger und de Haan, Biochem. Zeitschr. Bd. 24, S. 470.

10) Herbst, Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 17, S. 482.

11) Lillie, Americ. journ. of physiol. Bd. 21, S. 200.

12) Gerlach, Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 125.

13) Joseph und Meltzer, Journ. of pharm. and exp. therapeut. 1909, Nr. 1.

14) Wiechmann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 182, S. 74.

In die zweite Gruppe gehört eine sehr große Zahl von Arbeiten, die die Ersetzbarkeit des Ca durch viele andere zweiwertige Kationen demonstrieren (Loeb[1]), Loeb und Gies[2]), Matthews[3]) und viele andere).

Von den zur dritten Gruppe gehörigen Versuchen sind von allem die von J. Loeb[4, 5]) zu erwähnen: Im Gegensatz zu den von einer Eihaut noch umgebenen Fundulusembryonen können die ausgeschlüpften nur in einem Medium leben, das Calcium, Strontium oder Magnesium enthält; Sr und Ca sind dabei fast gleichwertig. Versuche am Froschmuskel (Locke[6])) ergaben, daß seine indirekte Erregbarkeit durch Einlegen in reine Kochsalzlösung aufgehoben wird, daß die Erregbarkeit jedoch zurückkehrt, wenn man der Lösung Ca oder Sr zusetzt. Doch ist Sr dem Ca als Antagonist des muskellähmenden K etwas unterlegen (Overton[7])). Bethe[8]) beobachtete an dem mit Ringerlösung benetzten lebenden Nerven, daß die Stelle, an der der elektrische Strom eintritt, im Vergleich zu der des Stromaustritts mit basischen Farbstoffen vermindert färbbar ist; dabei kommt dem Ca der Ringerlösung eine wesentliche Bedeutung zu, und, wie im Anschluß daran Schreiter[9]) zeigte, kann Sr oder Ba die Stelle des Ca einnehmen.

Zusammenfassend schreibt Höber[10]): daß »bei mancherlei Organen Calcium nur durch Erdalkali vertreten werden kann, und zwar am ehesten durch Strontium«.

Über die dem Ca sehr ähnlichen Wirkungen des Sr am Froschherzen berichtet bereits Ringer[11, 12]), »daß Strontium und Rubidium, obgleich entschieden dem Calcium und Kalium unterlegen, die Kontraktionsfähigkeit für eine beträchtliche Zeit erhalten«. Auch Mines[13]) fand, daß am Herzen von Pecten Sr das Ca ersetzen kann, und daß am Herzen von Selachiern diese Eigenschaft ausschließlich dem Sr zukommt (vgl. auch Wiechmann[14])).

Auf die Arbeiten von Ringer wird in der Literatur häufig Bezug genommen. Doch erschienen seine Befunde nachprüfungsbedürftig, weil er die für seine Versuche dienende Grundlösung aus

1) Loeb, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 88, S. 68.
2) Loeb und Gies, Ebenda Bd. 93, S. 246.
3) Matthews, Americ. journ. of physiol. Bd. 12, S. 419.
4) Loeb, Ebenda Bd. 3, S. 327.
5) Derselbe, Journ. of biol. Bd. 1, S. 427.
6) Locke, Zentralbl. f. Physiol. Bd. 8, S. 166.
7) Overton, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 105, S. 176.
8) Bethe, Allg. Anatom. u. Phys. d. Nerv. 1903, S. 277.
9) Schreiter, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 156, S. 314.
10) Höber, Physikal. Chem. d. Zelle 1924, Bd. 2, S. 679.
11) Ringer, Journ. of physiol. Bd. 4, S. 371.
12) Derselbe, Practitioner 1883, August.
13) Mines, Journ. of physiol. Bd. 42, S. 251.
14) Wiechmann, a. a. O.

Leitungswasser herstellte, das, wie er selbst ausdrücklich erwähnt, Spuren von Kalk enthielt; in dieser löste er zudem noch getrocknetes Ochsenblut neben Kochsalz.

I.

Unsere eigenen Versuche wurden im Oktober, November und Dezember 1924, sowie im Juli 1925 angestellt. Zur Verwendung kamen 31 männliche Eskulenten; ebenso wie Trendelenburg und Göbel beobachteten wir gelegentlich, daß weibliche Tiere gegen Ringerlösung sich nicht normal verhalten.

Die Herzen an der Straubkanüle wurden nach den Vorschriften Führners[1]) präpariert und mit Sauerstoff sowohl von der Kanüle wie von der Kammer her durchperlt. Verwendet wurde Strontiumchlorid von Merck.

Wir benützten Sr-Lösungen, in denen $CaCl_2$ durch $SrCl_2$ äquimolekular ersetzt war ($CaCl_2$ sicc. 0,1‰; $SrCl_2 + 6$ Aq. cryst. 0,24‰).

Daß die nach Auswaschen mit reiner Kochsalzlösung erloschenen Kontraktionen durch Strontium wieder hervorgerufen werden, konnten wir bestätigen.

Dagegen fanden wir im direkten Austausch gegeneinander die Sr-Ringerlösung der Ca-Ringerlösung stets unterlegen. Die Kontraktionshöhe sinkt unter Sr-Ringer meist auf $^1/_3$ der normalen; Frequenzänderung oder Rhythmusstörungen wurden nicht beobachtet.

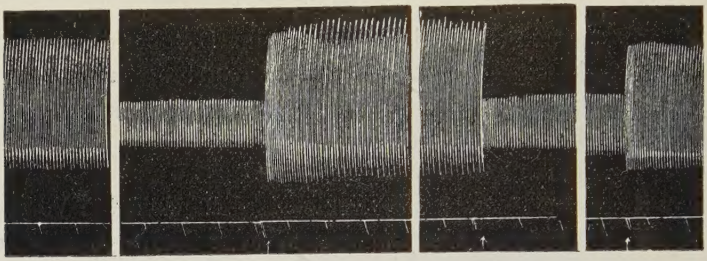
Aus den Overtonschen Versuchen (a. a. O.) am Froschmuskel ist bekannt, daß Sr gegen das lähmende Kalium ein schwächerer Antagonist als Ca ist. Es war demnach zu prüfen, ob die Unterlegenheit der Sr-Ringerlösung am Froschherzen auf der gleichen Ursache beruht. Diese Annahme wurde bestätigt durch Versuche mit Sr-Ringerlösungen, die die doppelte Menge $SrCl_2$ (0,48‰) enthielten, sowie mit kaliumfreien Sr-Lösungen.

Durch beide Lösungen wird die unter Sr-Ringer verminderte Kontraktionshöhe wieder vermehrt, durch die Lösung mit doppelter Sr-Menge sogar manchmal über das normale Maß hinaus. Bei Anwendung dieser Lösung treten aber oft Irregularitäten auf, die zu Herzalternans führen können und die durch einfache Sr-Ringerlösung beseitigt werden (Kurven 1—3).

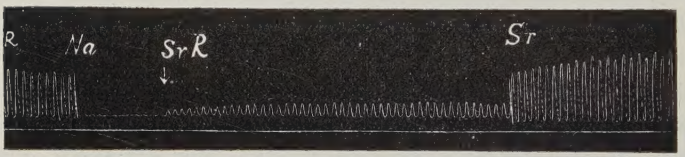
Der Vergleich von Ringerlösungen mit doppeltem Sr- und doppeltem Ca-Gehalt zeigt, daß man für kurze Zeit mit der Sr-Lösung stärkere Hubhöhen als mit normal Ca-Ringer bei mindestens gleich starker Diastole erhält, durch Lösung mit übergroßem Ca-Gehalt zwar

1) Führner im Handbuch der biochem. Arbeitsmeth. Bd. 5, I., S. 92.

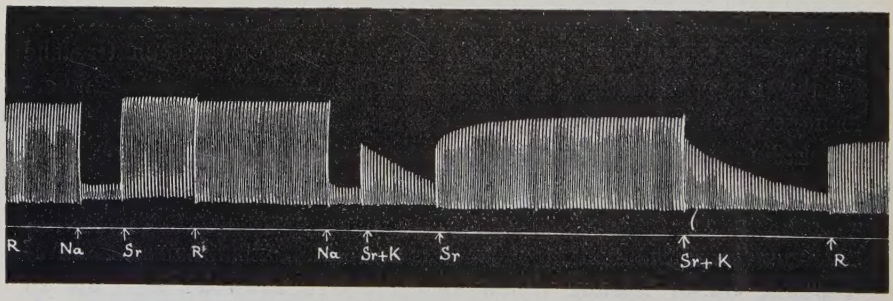
auch vergrößerte Kontraktionen, aber Verschlechterung der Diastole. Auch in diesem Fall ist normale Sr-Ringerlösung ganz unzureichend (Kurve 4).



Kurve 1. Versuch vom 12. VII. 1925. Rana esculenta, ♂. Zeitschreibung 1/4 Minute.

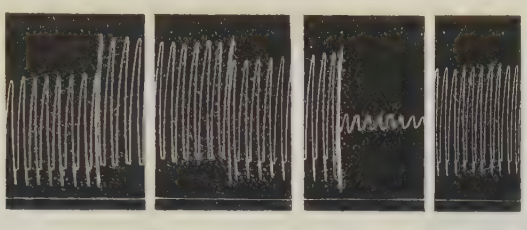


Kurve 2. Versuch vom 28. X. 1924. Nach Vergiftung durch NaCl ruft SrR nur geringe Kontraktionen hervor, durch K-freie Sr-Lösung erreichen sie größere Höhe als unter Ca-Ringer.



Kurve 3. Versuch vom 15. XI. 1924. Depressorische Wirkung von $SrCl_2 + KCl$. Nach Auswaschen mit NaCl werden die Kontraktionen durch K-freie Sr-Lösung wieder erregt. Danach Ringer, abermalige NaCl-Vergiftung, Austausch gegen Sr + K. Die Kontraktionen treten wieder auf, werden aber zunehmend kleiner. Durch K-freie Sr-Lösung erreichen sie wieder volle Höhe. Auch im direkten Austausch gegen Sr-Lösung, ohne vorherige NaCl-Vergiftung, wirkt Sr + K im Sinne einer fortschreitenden Erniedrigung der Kontraktionshöhe. Reversion durch Ringer. Grundlösung 6‰ NaCl. Rana esculenta, ♂. (12 Versuche mit gleichem Resultat.)

Auf die Dauer ist keine Strontiumkombination der Normal-Ringerlösung gleichwertig. Damit stehen unsere Resultate in einem gewissen Gegensatz zu denen von Salzmann und Haffner[1]).



Kurve 4. Versuch vom 9. VII. 1925. Rana esculenta, ♂. Hebelübertragung 6fach.

II.

Wenn man somit nach den Versuchen am Froschherzen im Zweifel sein konnte, ob nicht durch Sr in irgendwelcher Konzentration oder in irgendwelcher Kombination mit anderen Salzen ein vollwertiger Ersatz für Ca geleistet werde, wurde diese Auffassung durch Versuche am Warmblüterherzen, also einem Testobjekt, das für Beurteilung am Menschen immerhin mehr aussagt, endgültig widerlegt. Das isolierte, nach Locke-Rosenheim suspendierte Kaninchenherz wurde zunächst bei Dauerdurchströmung mit Ringer-Lockescher Lösung untersucht, in der Calcium durch Strontium äquimolekular ersetzt war (0,58‰). Bei Durchströmung mit dieser Lösung wird die Kurve in charakteristischer Weise verändert: Zunächst sinkt die Hubhöhe allmählich ab, gleichzeitig wird die Diastole verschlechtert und zeitlich verkürzt, die Systole verlängert. Dieser Veränderung der Einzelzuckung folgt regelmäßig zunehmende Verlangsamung der Schlagfolge bis zu extremen Werten (z. B. von 108 auf 20), meist auch Arrhythmie, die bis zur Peristaltik sich steigern kann (Kurve 5).

Die an der Durchflußgeschwindigkeit gemessene Weite der Koronargefäße wird unter Sr zuerst nicht verändert oder unwesentlich herabgesetzt, dagegen sind im Stadium der Frequenzverminderung Steigerungen der Durchströmungsmenge stets, und häufig bis auf über das Doppelte, zu beobachten (z. B. von normal 5,4 auf 12 ccm).

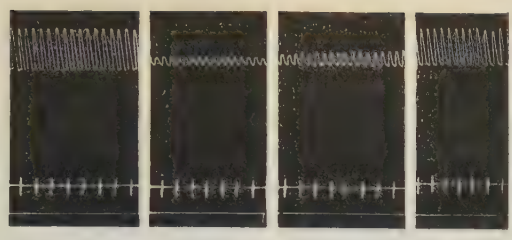
1) Salzmann und Haffner, Münch. med. Wochenschr. 1925, Nr. 14.

Kurve 5. Versuch vom 23. VII. 1925. Kaninchen, 1480 g Gewicht. Zeit: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8fach. Injektion von 0,5 ccm Atropin 1 : 5000 hat keinen Einfluß auf die Frequenzverminderung. Die charakteristische Sr-Wirkung trat bei 19 Kaninchenherzen stets gleichartig auf.

All diese Strontiumwirkungen sind durch Ca-Locke gut reversibel.

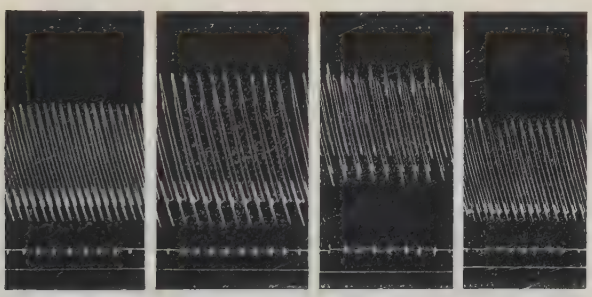
Da am Froschherzen durch Erhöhung der Sr-Konzentration bessere Effekte erzielt werden, wurde auch am Kaninchenherz der Sr-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit variiert. $1^1/_2$ fache und doppelte Sr-Konzentrationen sind — im Gegensatz zum Froschherzen — am Kaninchenherz der einfachen Sr-Menge in ihrer Wirkung fast völlig gleich; nur tritt die Umkehrung des Zuckungstypus und die Frequenzabnahme bereits früher ein. Die Koronargefäße verhalten sich ebenso wie unter normalen Sr-Mengen. Ebensowenig wird die Kurve durch Verminderung des Kaliumgehaltes verändert.

Dagegen unterscheidet sich der Effekt halber Sr-Konzentration von der gewöhnlichen durch viel ausgesprochenere Erniedrigung der Kontraktionshöhe, während die Zukkungsart kaum und die Frequenz überhaupt nicht verändert werden (siehe Kurve 6). Es ist anzunehmen, daß hierbei die Kaliumwirkung in den Vordergrund tritt.

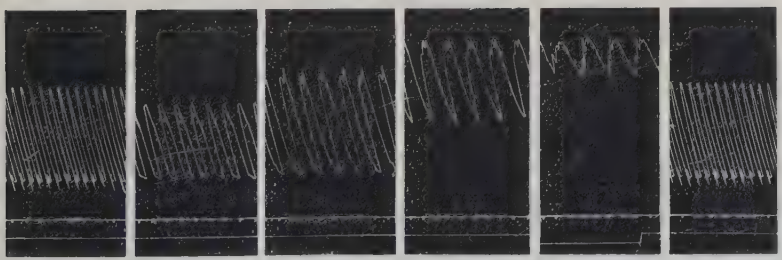


Kurve 6. Versuch vom 23. VII. 1925. Kaninchen, 1450 g Gewicht. Zeit: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8fach.

a



b



Kurve 7. Versuch vom 29. VII. 1925. Kaninchen, 1750 g Gewicht. Zeit: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8fach. 3 Kontrollversuche.

In Analogie zur Sr- bzw. Ca-Kochsalzlösung am Froschherzen wurden kaliumfreie Lockelösungen geprüft.

Die bekannte systolische Wirkung des Calciums trat auch in unseren Versuchen auf, ebenso die darauf folgende Verschlechterung der Aktion durch Rhythmusstörungen, Frequenzbeschleunigung und Verkleinerung der Kontraktionen (Kurve 7a).

Bei Dauerdurchströmung mit K-freier Sr-Lockelösung wird kurze Zeit — bei gleichzeitiger Verlangsamung der Schlagfolge — die Hubhöhe vergrößert. In der Folge aber wird die Verlangsamung immer stärker, die Diastole fortschreitend schlechter, so daß eine durch zunehmende Fußpunkterhöhung bedingte Verkleinerung der Kontraktionen erfolgt (Kurve 7b), die — wird nicht rechtzeitig gegen Normallösung ausgetauscht — bis zum irreversiblen Stillstand in Systole fortschreiten kann.

Bei rechtzeitigem Austausch ist die Sr-Wirkung durch Ca-Locke gut, durch Sr-Locke dagegen nicht reversibel.

III.

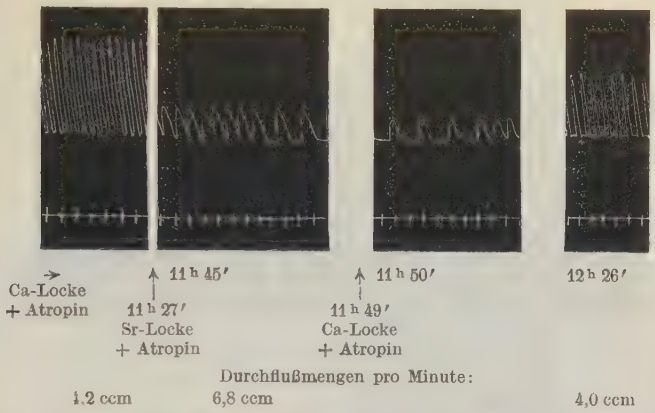
Zur Klärung der Frage, ob die charakteristische Frequenzabnahme durch Sr auf Reizung der Endapparate des Vagus beruht, wurde in wechselnder Anordnung Atropin (sulf.) den Lösungen zugesetzt.

Die zur Lähmung der Vagusendigungen eben notwendige Atropinkonzentration bestimmten wir durch Prüfung mit Azetylcholin. Durch Injektion von 0,3 ccm Azetylcholin 1 : 10000 direkt in die Herzkanüle (Kanüleninhalt 3 ccm, Endkonzentration demnach etwa 1 : 100000) konnte vorübergehend stärkste Frequenzverminderung bis zu Herzstillstand erzeugt werden (Vagusreizung). Die gleiche Menge war unwirksam, wenn die Durchströmungsflüssigkeiten Atropin 1 : 30000 enthielten. In dieser Konzentration ist die Wirkung atropinhaltiger und -freier Lockelösung sonst völlig gleich.

Auch atropinhaltige Sr-Lockelösung zeigt gleiche Wirkung wie atropinfreie: Die Verlangsamung der Schlagfolge tritt ebenso auf wie bei letzteren (Kurve 8). Die Wirksamkeit des Atropinzusatzes ließ sich durch nachträgliche Prüfung mit Azetylcholin stets beweisen. Auch durch Injektion von 0,5 ccm Atropin 1 : 5000 (Endkonzentration etwa 1 : 30000) in die Kanüle konnte die durch Sr bedingte Frequenzabnahme nicht beeinflußt werden (Kurve 5), während die gleiche Injektion die Lähmung durch Azetylcholin prompt beseitigte.

Demnach ist die Verlangsamung der Schlagfolge durch Strontium nicht, sicher aber nicht ausschließlich, auf Reizung der Endapparate

des Vagus zurückzuführen, sondern erklärt sich aus der Wirkung des Sr auf den Herzmuskel selbst.



Kurve 8. Versuch vom 28. VII. 1925. Kaninchen, 1200 g Gewicht. Zeit: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8fach. Den Durchströmungsflüssigkeiten war Atropin 1 : 30 000 zugesetzt.

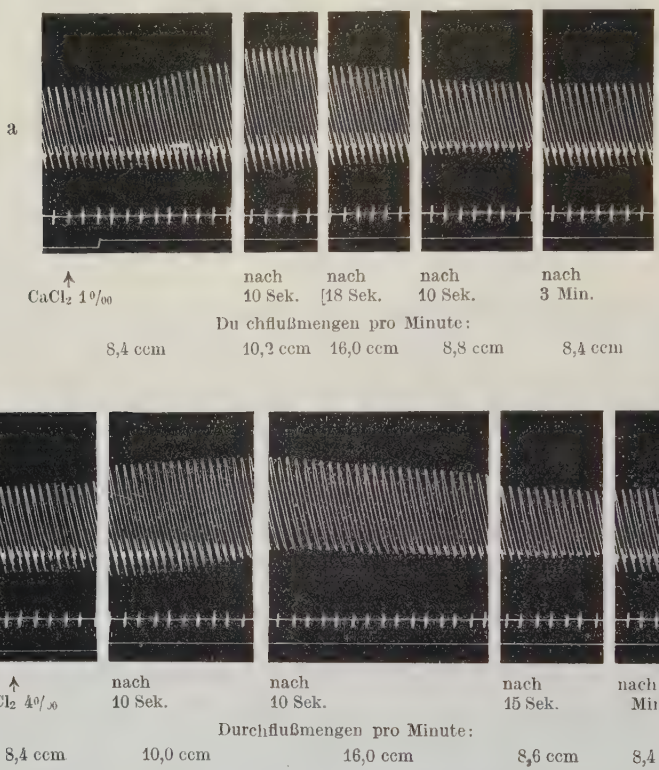
Im gleichen Sinn spricht auch die gelegentliche Beobachtung, daß an dem durch längere Sr-Behandlung stehenden Herzen trotz schlagender Vorhöfe mechanische Reizung der Ventrikel ohne Erfolg war.

IV.

Endlich wurde die Wirkung höherer Sr-Konzentrationen durch Injektion direkt in die von Normallösung erfüllte Herzkanüle untersucht. Zum Vergleich wurden bei Dauerdurchströmung mit Normallocke 0,5 ccm 6‰iger $CaCl_2$-Lösung (Endkonzentration etwa 1 : 1000) eingespritzt; es entsteht Verstärkung der Systole und in geringem Maß auch der Diastole, die nach etwa 1 Minute wieder abgeklungen ist. Danach folgt eine 2—3 Minuten lange Periode, in der die Diastole etwas schwächer ist als normal (Kurve 9a).

Zur Erzielung eines etwa gleichen Effektes ist ungefähr die doppelt molekulare Sr-Konzentration (4‰ig) notwendig (1 ccm 12‰ig). Auch hier erfolgt Verstärkung der Systole, gleichzeitig aber Verkürzung der Diastole, so daß der von der Sr-Dauerdurchströmung her bekannte Kurventypus entsteht. Auch hier ist nach etwa 50 Sekunden die Wirkung abgeklungen, und es folgt, ebenfalls wie bei Ca-Injektion, ein wenige Minuten dauernder Zeitraum, in dem die Diastole etwas verringert erscheint (Kurve 9 b).

Die Koronarien verhalten sich unter Sr- und Ca-Injektion anscheinend gleich. Etwa 15 Sekunden nach der maximalen Systolisierung ist die Durchflußmenge meist auf das Doppelte gesteigert (z. B. von 8,4 auf 16,0 ccm), nach 1 Minute wieder normal.



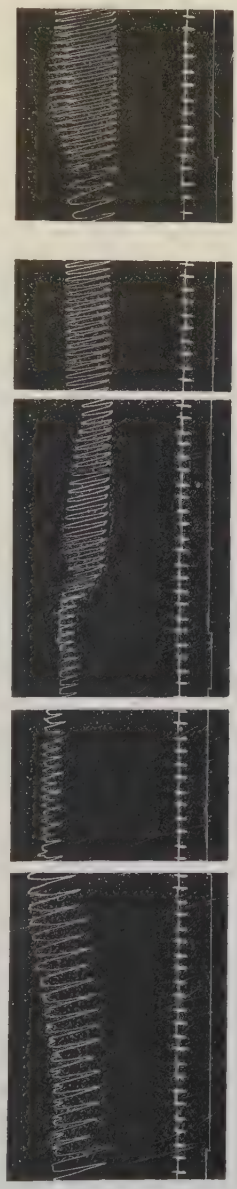
Kurve 9. Versuch vom 31. VII. 1925. Kaninchen, 1800 g Gewicht. Zeitschreibung: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8 fach. $CaCl_2$ bzw. $SrCl_2$ wurden direkt vor die Herzkanüle injiziert bei Dauerdurchströmung mit Ca-Locke. 6 Kontrollversuche.

So ist die Gesamtwirkung von Strontium- oder Calciuminjektionen am Herzen auf wenige (1—3) Minuten beschränkt, ein Umstand, der bei therapeutischer Verwendung sehr zu beachten wäre.

Anders gestalteten sich die Versuche, wenn Sr oder Ca bei Dauerdurchströmung mit Strontium-Locke injiziert wurde. Wird hier im Stadium der verlangsamten Aktion Sr (4‰ig) injiziert, so erfolgt bei gleichbleibender Verlangsamung zunehmende Erhöhung des Fußpunktes, so daß Verkleinerung der Kontraktionen durch fortschrei-

tende Erschwerung der Diastole entsteht. Dagegen wird durch Injektion von Ca (1‰) sowohl diese Tonusänderung beseitigt, als auch die verlangsamte Schlagfolge aufgehoben (Kurve 10).

Die Überlegenheit des Calciums über das Strontium geht aus diesen letzten Versuchen besonders deutlich hervor.



Kurve 10. Versuch vom 31. VII. 1925. Kaninchen, 1800 g Gewicht. Injektion von Sr und Ca bei Dauerdurchströmung mit Sr-Locke. Zeitschreibung: 1 Sekunde. Hebelübertragung 8fach. 2 Kontrollversuche mit gleichem Ergebnis.

Zusammenfassung.

1. Das nach Straub isolierte, durch reine Kochsalzlösung (fast) stillstehende Froschherz beginnt bei Austausch gegen strontiumhaltige Lösungen wieder zu schlagen.

2. Ringerlösung, in der Calcium durch äquimolekulare Mengen Strontium ersetzt ist, erscheint sowohl gegen Normal-Ringerlösung, als auch gegen (kaliumfreie) Sr-Lösung minderwertig. Die Unterlegenheit des Sr gegen Ca beruht also zum Teil darauf, daß Sr gegenüber dem lähmenden Kalium ein schwächerer Antagonist als Ca ist.

3. Durch Verdoppelung des Sr-Gehaltes erhält man Lösungen von besserer Wirksamkeit.

4. Auf die Dauer ist keine Sr-Kombination der Normal-Ringerlösung am Froschherzen gleichwertig.

5. Bei Dauerdurchströmung mit Sr-Lockelösung, in der Ca durch Sr äquimolekular ersetzt ist, tritt am Kaninchenherzen Herabsetzung der Hubhöhe, Verlängerung der Systole, Verkürzung der Diastole und hochgradige Verlangsamung der Schlagfolge, oft auch Arrhythmie auf.

6. Dauerdurchströmung mit kaliumfreier Sr-Lockelösung bedingt die gleichen Veränderungen der Herztätigkeit; diese werden durch Injektion von Ca aufgehoben.

7. Die Frequenzverminderung unter Sr beruht — wie Versuche mit Atropin lehrten — wahrscheinlich auf der Wirkung des Sr auf den Herzmuskel selbst.

8. Bei Injektion von Ca und Sr direkt in die mit Normal-Lockelösung durchströmte Herzkanüle zeigte sich, daß zur Erzielung etwa gleichstarker Systolisierung am normal schlagenden Herzen ungefähr die doppelt molekulare Menge von Sr notwendig ist als von Ca; diese Wirkung ist bei beiden Erdalkalien rasch vorübergehend.

9. Die Weite der Koronargefäße wird bei Dauerdurchströmung mit Sr-Lockelösung bedeutend vermehrt. Bei einmaliger Injektion ist ihre Erweiterung unter Sr und Ca etwa gleich.

10. Für eine Gleichwertigkeit oder gar Überlegenheit des Strontiums gegenüber dem Calcium sprechen weder die Versuche am Frosch- noch am Kaninchenherzen.

Herrn Oberarzt Dr. Hirsch bin ich für die Anregung zu dieser Arbeit und ihre Förderung, Herrn Prof. Lipschitz für das liebenswürdige Interesse, das er den Versuchen entgegenbrachte und für manchen wertvollen Rat aufrichtig zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Ich wurde am 2. April 1900 als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. Alfred Oppenheimer in Würzburg geboren, verbrachte nach dem frühen Tod meiner Mutter meine ersten zwölf Lebensjahre mit meinem Vater im Auslande, zuletzt in Brüssel, wo ich das Gymnasium besuchte. 1912 kam ich nach Frankfurt a. M., absolvierte dort das Realgymnasium, war dann ein Jahr lang (1918—1919) Soldat und begann im Winter 1918—1919 meine Studien.

Ich besuchte, stets als Mediziner, die Universitäten Heidelberg, Würzburg, München und Frankfurt a. M., wo ich im April 1924 das Staatsexamen bestand. Das praktische Jahr absolvierte ich in Frankfurt a. M. an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik (Prof. J. Strasburger) und der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Sandhof (Prof. Alwens). Zur Zeit bin ich an der I. Medizinischen Klinik in Wien (Prof. Wenckebach) beschäftigt und zwar an der Prof. Eppinger unterstehenden Abteilung.

Wien, 3. Oktober 1925.

Albert Oppenheimer.